

· 论 著 ·

不同肾血流灌注对体外冲击波碎石术所致肾损伤的影响

李毅峰, 吴志坚*

(湖南省郴州市第一人民医院 泌尿外科, 湖南 郴州 423000)

摘要: **目的** 研究不同肾灌注量对肾结石患者体外冲击波碎石术(extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL)后肾损伤的影响。**方法** 选取在作者单位行ESWL的240例肾结石患者, 随机分为禁食组、补液组、补液利尿组, 每组80例, 禁食组于术前8 h禁食水, 补液组于术前空腹状态下补充0.9%生理盐水1000 ml, 补液利尿组除给予0.9%生理盐水1000 ml, 同时予以输注甘露醇0.5 g/kg。比较3组患者术后3 d、7 d肾功能、N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶(N-acetyl-β-D-glucosidase, NAG)、β2-微球蛋白(β2-microglobulin, β2-MG)以及术后排石、肾绞痛、血尿等临床症状。**结果** 3组患者术后3d与7d Cys-C、尿NAG、血β2-MG均高于ESWL术前, 3组患者术后3 d与7 d Cys-C比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 血肌酐比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。补液利尿组碎石后尿NAG、β2-MG水平明显低于禁食与补液组($P < 0.05$); 补液利尿组患者术后并发症明显低于补液组与禁食组($P < 0.05$)。**结论** 增加肾血流灌注可有效保护体外冲击波碎石术患者的肾脏, 修复手术导致的肾损伤, 减轻、减少术后并发症, 且安全、有效。

关键词: 肾结石; 肾损伤; 体外冲击波治疗; 肾血流灌注

Effect of Different Renal Blood Perfusion on Renal Injury Induced by Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy

Li Yifeng, Wu Zhijian*

(Department of Urological Surgery, the First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou, Hunan, 423000, China)

Abstract: Objective To study the effect of different renal perfusion on renal injury after extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) in patients with renal calculi. **Methods** 240 patients with renal calculi who underwent ESWL in our hospital were randomly divided into fasting group, rehydration group and rehydration and diuresis group, 80 cases in each group. The fasting group fasted water 8 hours before operation, the rehydration group was given 1000ml of 0.9% normal saline on an empty stomach before operation, and the rehydration and diuresis group was given 1000ml of 0.9% normal saline and 0.5g/kg mannitol at the same time. The renal function, N-acetyl-β-D-glucosidase (NAG), β2-microglobulin (β2-mg) and clinical symptoms such as postoperative calculus, renal colic, hematuria were compared among the three groups. **Results** Cys-C, urine NAG and blood β2-mg of the three groups were significantly higher than those before ESWL ($P < 0.05$); there was no significant difference in serum creatinine ($P > 0.05$). The levels of NAG and β2-mg after lithotripsy in rehydration and diuresis group were significantly lower than those in fasting and rehydration group ($P < 0.05$); the postoperative complications in rehydration and diuresis group were significantly lower than those in rehydration group and fasting group ($P < 0.05$). **Conclusion** Increasing renal blood perfusion can effectively protect the kidney of ESWL patients, repair the renal injury caused by operation, reduce and reduce the postoperative complications, and it is safe and effective.

Key Words: Renal calculi; Renal injury; Extracorporeal shock wave therapy; Renal blood perfusion

基金项目: 湖南省科技计划创新项目(2018SK50305)

※通信作者: 吴志坚, E-mail: Wzj7762@163.com

泌尿系结石是临床常见病, 我国泌尿系结石发病率约为5%~10%^[1], 且复发率居高不下, 1年复发

率约8.0%，5年复发率约40.0%^[2]。大部分结石治疗采用腔镜手术与体外冲击波碎石术(extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL)，ESWL碎石率高、使用方便、价格低廉，是治疗2cm以下上尿路结石的常用办法^[3]。行ESWL时，冲击波形成的脉冲性高压不仅能击碎结石，还会引起周围肾组织细胞损伤，肾盂平滑肌收缩，肾组织短暂缺血，冲击波停止后发生再灌注损伤。既往研究多采用药物保护ESWL术后患者的肾功能，获得了一定的成效，但临床很少使用^[4]。最近有研究显示改变肾血流灌注可改善ESWL术后并发症的发生率和严重程度，降低肾及输尿管损伤^[5]。本研究旨在分析不同肾血流灌注，如禁食、补液、饮水+使用利尿剂状态下的差异，研究肾血流灌注变化对ESWL所致肾损伤的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年12月至2020年12月在郴州市第一人民医院泌尿外科门诊接受ESWL术的肾输尿管结石患者共计240例。随机分为禁食组、补液组和补液利尿组，每组患者80例。所有患者术前均通过影像学检查明确诊断。纳入标准：①符合《临床诊疗指南：泌尿外科分册》^[6]诊断标准的单侧肾输尿管结石，年龄18~75岁；②术前结石长径 ≤ 2 cm，肾积水 ≤ 2 ml；③既往无结石治疗史。排除标准：①近2周使用非甾体抗炎药、别嘌醇、钙通道阻滞剂和 β 受体阻滞剂等影响排石效果药物；②输尿管异常、结石远端梗阻、结石附近存在动脉瘤；③先天肾脏畸形、孤立肾、急性尿路感染、急性肾功能衰竭、尿毒症；④出血性疾病、凝血功能障碍；⑤合并高血压、冠心病、甲状腺功能减低等慢性疾病，依从性差及妊娠等患者；本研究方案经医院机构评审委员会批准，所有参与患者均签署知情同意书。

1.2 方法 3组患者均接受ESWL治疗，采用本院双定位德国多尼尔体外冲击波碎石机，设备电压统一调节为60 V，冲击频率均为90次/min，冲击总次数均为1000次，冲击时震波频率为0.8~1.0 s/次，

每次冲击时间设置为30~60 min。所有患者均在术后给予抗感染、解痉、止血、止痛等对症处理。

禁食组患者于ESWL术前禁食、水8 h；补液组患者于ESWL术前空腹状态下给予补充相当于人体血容量的30%的0.9%生理盐水约1000 ml；补液利尿组除术前空腹状态下补充0.9%生理盐水1000 ml外，同时予以输注0.5 g/kg的甘露醇。确定3组病人开始行ESWL的时间。于ESWL术前、ESWL术后3 d、7 d空腹抽血测定肾功能(Cys-C、肌酐值)；排尿搜集尿液，使用生物分光光度比色法测定尿N-乙酰- β 氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl- β -D-glucosidase, NAG)，放射免疫法测定 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -microglobulin, $\beta 2$ -MG)，比较3组患者肾功能、NAG、 $\beta 2$ -MG变化情况。在ESWL术后2周复查泌尿系B超或腹部X线平片，复查结石排空者为治愈，结石较前有明显缩小，仍有直径 >0.5 cm的结石残留，经复震后排空为有效，复震3个月仍未排空者则判定为体外冲击波碎石治疗失败。随访ESWL术后患者，观察其排石、肾绞痛、血尿等临床症状做定性分析。

1.3 统计学方法 采用SPSS25统计分析软件，符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用 t 检验；计数资料以率(%)表示，两组以上比较采用 χ^2 和卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料 所选取240例患者年龄20~74岁，平均年龄(44.20 \pm 8.58)岁。其中男性病例149例，女性病例91例。左肾输尿管结石139例，右肾输尿管结石101例。结石长径0.6~1.9 cm，结石横径0.4~1.3 cm。3组患者年龄、BMI、病程、性别、结石大小等指标无统计学差异($P > 0.05$)，见表1。

2.2 三组患者肾功能、尿NAG与 $\beta 2$ -MG比较 三组患者术前肾功能、尿NAG及 $\beta 2$ -MG差异无统计学差异($P > 0.05$)，术后3d与7d三组碎石后上述指标均高于碎石前，三组术后3d与7d Cys-C比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；血肌酐比较无统计学意义($P > 0.05$)。补液利尿组碎石后尿NAG、 $\beta 2$ -MG水

表1 三组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	病程(d)	男/女(例)	结石长径(cm)
禁食组	80	45.01 \pm 7.49	23.55 \pm 1.72	281.24 \pm 13.72	52/28	1.43 \pm 0.27
补液组	80	43.38 \pm 5.06	24.96 \pm 1.29	302.78 \pm 16.61	47/33	1.50 \pm 0.31
补液利尿组	80	43.95 \pm 11.37	24.74 \pm 1.53	293.63 \pm 15.71	50/30	1.39 \pm 0.43
χ^2 值		0.94	2.61	0.73	1.29	0.63
P 值		0.153	0.233	0.618	0.725	0.353

平明显低于禁食与补液组 ($P<0.05$), 见表2。

2.3 三组患者术后并发症比较根据随访显示, 补液利尿组手术有效率 (92.5%)、术后肾绞痛发生次数

(0.87 ± 0.37) 以及术后血尿发生率 (43.7%) 均优于禁食组和补液组, 结果有统计学意义 ($P<0.05$), 见表3。

表2 三组患者肾功能、尿NAG与 $\beta 2$ -MG比较

组别	例数	术后Cys-C(mg/L)			术后血肌酐($\mu\text{mol/L}$)		
		术前	3d	7d	术前	3d	7d
禁食组	80	1.66 \pm 0.26	3.33 \pm 0.33	2.96 \pm 0.36	73.66 \pm 13.83	84.54 \pm 12.49	77.66 \pm 13.83
补液组	80	1.68 \pm 0.31	2.98 \pm 0.21	2.72 \pm 0.45	76.85 \pm 14.31	83.24 \pm 15.59	80.85 \pm 14.31
补液利尿组	80	1.69 \pm 0.26	1.99 \pm 0.13	1.96 \pm 0.19	74.83 \pm 12.64	78.15 \pm 12.11	77.83 \pm 12.64
F值		0.14	6.325	11.37	0.73	0.85	0.14
P值		0.668	0.001	0.001	0.618	0.153	0.668

组别	例数	术后尿NAG(U/L)			术后 $\beta 2$ -MG(mg/L)		
		术前	3d	7d	术前	3d	7d
禁食组	80	9.58 \pm 1.46	50.02 \pm 5.34	11.12 \pm 4.45	0.41 \pm 0.16	4.43 \pm 0.33	1.64 \pm 0.31
补液组	80	9.63 \pm 1.56	30.26 \pm 4.52	7.23 \pm 0.58	0.39 \pm 0.09	3.22 \pm 0.32	0.52 \pm 0.23
补液利尿组	80	9.51 \pm 1.70	21.23 \pm 5.27	4.61 \pm 0.26	0.40 \pm 0.11	2.70 \pm 0.42	0.23 \pm 0.91
F值		2.86	12.79	13.40	1.89	11.47	12.89
P值		0.110	0.036	0.010	0.303	0.040	0.033

表3 三组患者术后并发症比较

组别	例数	治愈	有效	治疗失败	有效率(%)	术后肾绞痛发生次数	血尿例数/发生率(%)
禁食组	80	40	25	15	81.3%	2.2 \pm 1.82	62(77.5%)
补液组	80	46	25	9	88.8%	1.7 \pm 1.55	50(62.5%)
补液利尿组	80	57	17	6	92.5%	0.87 \pm 0.37	35(43.7%)
F值					7.32	9.02	8.78
P值					0.047	0.006	0.030

3 讨论

ESWL自20世纪80年代问世至今, 已逐渐成为治疗肾和输尿管结石的一线方法^[7]。然而, 随着输尿管镜碎石取石术 (ureteroscopic lithotomy or lithotripsy, URS)、经皮肾镜碎石取石术 (percutaneous nephroscope lithoipsy, PCNL) 和逆行输尿管软镜手术 (retrograde Intrarenal Stone Surgery, RIRS) 等技术的不断进步和更新, 给ESWL带来了挑战, 因此, 需要开发新的临床策略来改善ESWL的手术效果, 从而使ESWL继续作为治疗方案发挥重要作用^[8-10]。

由于人体组织细胞的密度与结石密度不同, ESWL术中冲击波进入体内遇到结石时, 会形成脉冲性高压, 不仅击碎结石, 也会引起结石周围肾组织细胞损伤, 肾盂平滑肌收缩, 肾组织短暂缺血, 冲击波停止后还会发生再灌注损伤, 这种反复的缺血灌注使得肾脏组织细胞中的黄嘌呤脱氢酶由还原型转化为氧化型。高能冲击波的空化效应在活体组织中产生微气泡, 会产生大量的氧化自由基^[11]。氧自

由基与细胞膜、线粒体膜、溶酶体膜等生物膜系统上的不饱和脂肪酸发生脂质过氧化作用, 产生的过氧化脂质可以损伤生物膜。过氧化脂质可分解为MDA, MDA具有细胞毒性作用, 能使DNA、蛋白质发生交联, 进而引起细胞的变性和坏死^[12]。ESWL后氧自由基生成增加, 肾组织灌注不足使组织清除氧自由基的酶活性受到抑制, 故造成氧自由基的产生与清除失调, 氧自由基在肾组织中大量蓄积而加重损伤^[13]。

国内外学者多通过使用药物层面来研究影响氧自由基产生和清除的相关因素, 检测肾损伤指标^[14,15]。本研究通过比较不同肾血流灌注状态下的相关数据, 研究肾灌注量变化对ESWL术后肾损伤的影响, 从而了解ESWL时进行补液、利尿是否能更好地保护肾脏功能。本研究在严格选择其适应证的基础上观察肾结石ESWL术治疗对肾脏引起的生物学效应的变化, 研究表明, 三组泌尿系结石患者ESWL术后3d及7d尿NAG、Cys-C、血清 $\beta 2$ -MG水平均较治疗前升高, 说明ESWL手术可以造成肾脏的损伤, 与国外文献报道结果相似^[16]。NAG属于

一种细胞酶,含量以肾近曲小管最高,尿NAG升高表示肾实质受到损害,是研究肾小管损伤的一个重要指标^[17]。 β_2 -MG是一种小分子蛋白,Cys-C是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,二者均是反映肾小球滤过情况的重要指标,两种物质敏感性好、特异性高,其升高标志着肾功能的早期损害^[18]。本研究中,补液利尿组患者术后3天、7天肾功能、尿NAG与血 β_2 -MG指标显著少于补液组和禁食组,结果有统计学意义。补液合并应用甘露醇通过扩容并渗透性利尿,大量增加了肾血流灌注量,提高肾小球滤过率,阻止缺血再灌注后期的细胞膜变性,防止细胞膜损伤,维持细胞膜性结构,减轻肾缺血后发生的小管细胞肿胀,有效维持氧化和抗氧化的平衡,同时还可冲刷带走炎性介质,保护肾功能^[19,20]。

术后疗效方面,补液利尿组术后肾绞痛发生次数和血尿发生率显著低于禁食组和补液组,结石清除率本研究结果与Higazy等的研究结果相符^[21],该研究报告了对照组肾输尿管结石的总体清除率为87%,利尿组为96.2%。另一项研究^[22]在ESWL术前使用40mg利尿剂治疗肾输尿管结石,结果结石碎裂和清除率方面有更高的差异。速尿组和对照组的结石碎裂率分别为93.1%和81%。结石清除率分别为88.4%和68.2%。在一项包括两个随机对照试验的Cochrane综述中,使用利尿和ESWL水化结合治疗肾下极结石,结果发现干预组的结石清除率较高^[23]。

综上所述,通过补液联合应用甘露醇可有效增加肾血流灌注,增加肾血流灌注在保护体外冲击波碎石患者的肾脏方面起到重要作用,可修复手术导致的肾损伤,减轻、减少术后并发症,且安全、有效,有一定的临床应用价值。

参考文献:

- [1] 杨雄,安能,杨瑞,等.糖尿病与泌尿系统结石关系的研究进展[J].实用医学杂志,2019,35(15):2499-2503.
- [2] 梁健鹏,张天禹,杨芳,等.1843例泌尿系结石患者结石成分分析[J].重庆医学,2019,48(4):630-633.
- [3] 陈宝国,邱丽瑛,杨柳,等.尿石2号方对肾结石ESWL术后患者尿NAG、 γ -GT及血清 β_2 -MG、NAG、CysC水平的影响[J].南京中医药大学学报,2017,33(1):19-22.
- [4] 尹毅,柳言平.利尿通淋排石汤对肾结石经体外冲击波碎石术后患者肾功能、残留结石的影响[J].陕西中医,2020,41(8):1128-1130.
- [5] 李宗武,郑宝钟,徐忠华,等.甘露醇、维生素E在ESWL中对肾脏功能的保护作用及机理探讨[J].山东医药,2000,40(7):23-24.
- [6] 胡卫国,李建兴,叶章群.2019年欧洲泌尿外科学会年会泌尿系结石诊治热点和进展[J].中华泌尿外科杂志,2019,40(4):251-252.
- [7] 飞国庆.输尿管镜钬激光碎石术与体外冲击波碎石术治疗输尿管上段1 cm以上结石的疗效比较[J].实用医院临床杂志,2019,16(1):18-20.
- [8] 杨国胜,牛得草,张涛,等.一期末段可弯硬性输尿管肾镜钬激光肾盂旁囊肿切开引流术的疗效分析[J].中华泌尿外科杂志,2019,40(8):574-577.
- [9] 史建国,王卫宁,杨晓霞,等.RPLU、FURL及PCNL治疗输尿管上段嵌顿性结石的疗效研究[J].河北医科大学学报,2020,41(8):928-932.
- [10] 朱澄村,程帆,饶婷,等.输尿管软镜碎石术治疗上尿路结石的疗效和安全性[J].中华泌尿外科杂志,2020,41(1):41-45.
- [11] 刘昌明,翁吴斌,李国敏,等.输尿管软镜、体外冲击波碎石治疗肾结石对老年性患者肾功能的影响[J].临床泌尿外科杂志,2019,34(12):957-960.
- [12] 杜昌国,叶明宝,燕群峰,等.体外震波碎石术治疗肾结石后氧化应激与急性肾损伤的关系[J].中国临床研究,2018,31(3):343-346.
- [13] 李健,章璟,徐冀东,等.间歇阶梯式增能方式对体外冲击波碎石后肾损伤保护作用的随机对照研究[J].现代泌尿外科杂志,2019,24(3):193-196,218.
- [14] El-Nahas AR, Elsaadany MM, Taha DE, et al. A randomised controlled trial evaluating renal protective effects of selenium with vitamins A, C, E, verapamil, and losartan against extracorporeal shockwave lithotripsy-induced renal injury [J]. 2017,119(1):142-147.
- [15] 徐伟,黄微,倪向荣.丹参多酚酸盐联合连续性肾脏替代治疗急性肾损伤患者的疗效及预后作用[J].世界中西医结合杂志,2020,15(9):1744-1746,1755.
- [16] Akin Y, Yucel S. Long-term effects of pediatric extracorporeal shockwave lithotripsy on renal function[J]. Res Rep Urol, 2014,28,6:21-25.
- [17] 张文蓉,王苏建,董燕芬,等.血清Hcy、Cys-C、NAG及mALB对妊娠期糖尿病患者早期肾损伤的检验诊断价值[J].实用医学杂志,2018,34(23):3986-3989.
- [18] 夏典平.ACR、mALB及 β_2 -MG诊断妊娠期糖尿病早期肾损伤的价值分析[J].中国妇幼保健,2020,35(7):1231-1233.
- [19] 武强,林欣,缪晓帆,等.甲花片对冠状动脉造影或介入治疗后造影剂肾病患者肾损伤指标的影响[J].南京中医药大学学报,2020,36(2):189-192.
- [20] 施金婉.甘露醇诱导人肾小管上皮细胞损伤及其机制的研究[D].广东:汕头大学,2017.
- [21] Azm TA, Higazy H. Effect of diuresis on extracorporeal shockwave lithotripsy treatment of ureteric calculi [J]. Scand J Urol Nephrol, 2002,36(3):209-12.
- [22] Zomorodi A, Golivandan J, Samady J. Effect of diuretics on ureteral stone therapy with extracorporeal shock wave lithotripsy [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2008,19(3):397-400.
- [23] Liu LR, Li QJ, Wei Q, et al. Percussion, diuresis, and inversion therapy for the passage of lower pole kidney stones following shock wave lithotripsy [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013,8,(12):CD008569.